

出國報告(出國類別：進修)

美國奧克拉荷馬大學健康
科學中心進修

進修心得報告（國際訪問學者）

服務機關：國防醫學院 小兒學系

姓名職稱：林建銘、教師

派赴國家/地區：美國／奧克拉荷馬

出國期間：110年11月21日至111年2月22日

報告日期：111年3月16日

摘要:

在基因檢測飛躍的時代，很多臨床疾病潛在的病因，可能都與基因異常有關，如果臨床醫師可以對基因診斷的背景知識有更深入了解，將可有效地幫助醫療診斷以及對患者提供最佳醫療照護。110年11月以國際訪問學者身份，隻身前往美國三個月學習遺傳診斷、諮詢以及全外顯子定序(whole exome sequence, WES)分析的相關新知。

於 Colorado Genetics Laboratory 學習細胞遺傳學(cytogenetics)，它是遺傳學下的一個重要分支，主要研究的是染色體與細胞表現之間的關係；相關的技術包括：核型(Karyotype)、G顯帶(G-banding)染色體分析、以及其他分子遺傳學技術，諸如螢光原位雜交(fluorescence in situ hybridization, FISH)和染色體微陣列(chromosomal microarray, CMA)等。臨床上送檢體分析前，臨床醫師必須了解上面實驗方式有自身限制(limitation)、優點(advantage)，以及臨床適應症上選擇分析方式的先後順序。

在 OU Genetics Laboratory 學習 WES 分析，自己從基礎 WES 基因分析概念開始學起，不依靠自動化軟體分析；例如：利用 Integrative Genomics Viewer 先判讀 WES 初步結果，其資料 quality 好不好、位點 coverage 好不好、deletion or insertion 是否真實在存。同時利用各種基因分析網頁，如：OMIM (了解 phenotype and genotype 關係)、ClinVar database (快速知道目前文獻上，該位點是否為致病性)、HGMD database (了解分析基因是以 missense, nonsense, small deletion or large deletion, or insertion 何種表現為主)等。非常重要的一點，WES 分析時需要依照準確表現型(phenotypes)提供分析者相關訊息，才有辦法判斷(診斷)出致病基因。因此臨床醫師完整記載家族遺傳圖譜、詳細詢問患者身體各系統是否合併其他異常，在疾病的 phenotypes 詳記，其實扮演著非常重要的角色。除了上述學術進修，本人也參與了許多俄克拉荷馬兒童醫院的教學、

醫療活動，如: Pediatric Hem/Onc Multidisciplinary Conference, Genetic Journal Club, Genetic Case Conference, Pediatric Grand Round, Neurogenetics Clinic, Developmental-Behavioral Pediatrics Clinic，也參訪新生兒篩檢代謝實驗室，讓自己更多元、更全面性地了解整個美國醫療跟教學生態，收穫良多!

關鍵詞：全外顯子定序(whole exome sequence, WES)、細胞遺傳學 (cytogenetics)、核型 (Karyotype)、螢光原位雜交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、染色體微陣列(chromosomal microarray, CMA)

目次	頁次
封面.....	1
摘要.....	2
本文.....	5-16
目的.....	5
過程.....	6-19
心得及建議.....	20

本文：

目的：

目前醫療正處在基因檢測輔助臨床診斷很夯的時代，不論是兒童或是成人當中，很多疾病的潛在原因，可能都與基因異常有關，因此臨床上不管是哪一個科別的醫師，若對基因診斷的背景知識有更深入了解，將有助準確醫療診斷及對患者提供最佳醫療照護。

抱著這樣的想法，本人毅然決然地在 COVID-19 疫情仍嚴竣的時間點，110 年 11 月隻身前往美國奧克拉荷馬大學健康科學中心進行 3 個月短期的研究/學術訪問與進行，將在美國學習細胞遺傳學實驗室的先進技術以及臨床遺傳服務的最新觀念。除了會參與該健康科學中心裡所有兒科部教學活動，包括晨報、grand round、期刊品讀會和住院醫師教學觀察外，學術工作以遺傳診斷、諮詢以及全外顯子定序(whole exome sequence, WES)分析為進修目標。期冀在遺傳學領域和高度豐富學術的奧克拉荷馬大學健康科學中心校園環境中，收獲滿滿。

過程:

我的老師-蔡俊慧教授

我在美國的老師-蔡俊慧教授【(Anne) Chun-Hui Tsai】，跟國防醫學院有很大的淵源，父親蔡有成是國防醫學院醫學系 56 期的大學長，曾經擔任三軍總醫院心臟血管外科科主任以及第九屆校友會會長，蔡教授學術淵博、臨床經驗豐富，疫情前其每次回台灣的演講，自己都深深被她講授的內容、具教育意涵的言談所吸引，蔡教授原本在美國科羅拉多大學小兒遺傳科服務多年，因為臨床、研究經驗豐富，近年被俄克拉荷馬兒童醫院(Oklahoma Children's Hospital)挖角，擔任該院 Endowed Professor，幫助當地更弱勢的孩子們，精神實在令人欽佩! 此次在美國研修，很高興蔡教授為自己提供遺傳學科國際訪問學者(International scholar)職位進行訪問與相關進修。

俄克拉荷馬兒童醫院
(Oklahoma Children's Hospital)



兒童醫院內 4 樓外面
空中花園



遺傳學技術需相輔相成

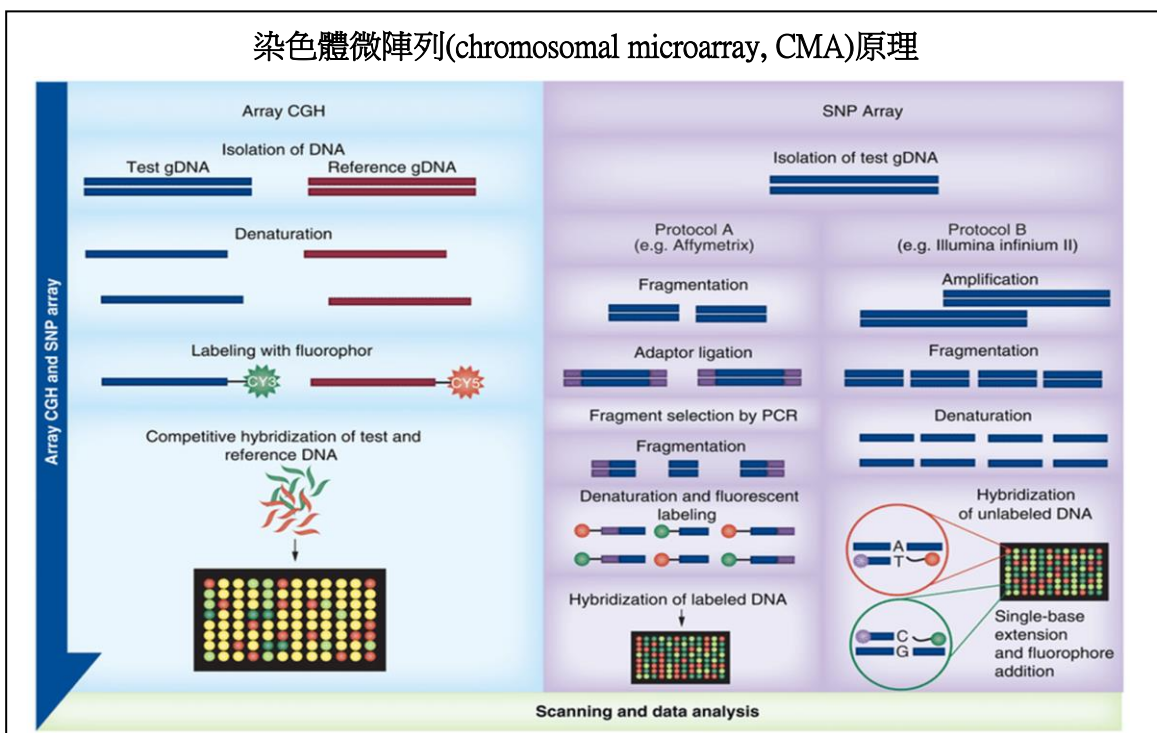
雖然以國際訪問學者身份僅去了美國短短三個月，但在蔡教授安排下，自己先前往 **Colorado Genetics Laboratory** 學習細胞遺傳學 (cytogenetic)，它是遺傳學下的一個重要分支，主要研究的是染色體與細胞表現之間的關係；相關的技術包括：核型 (Karyotype)、G 顯帶(G-banding) 染色體分析、以及其他分子遺傳學技術，諸如螢光原位雜交(fluorescence in situ hybridization, FISH)和染色體微陣列(chromosomal microarray, CMA)等。臨床上送檢體分析前，臨床醫師必須了解上面實驗方式有自身限制(limitation)、優點(advantage)。

簡要將在 **Colorado Genetic Laboratory** 學習到的 karyotype、FISH 和染色體微陣列(CMA) 的優缺點，整理成下列表格(Table)。舉例來說：karyotype 可看出來最小變異基因大小為 5Mb，而 array CGH/SNP 若技術品質不錯，可以用高解釋度方式看到 5-10k 非常小的突變。

此外，不同的細胞遺傳學方法學，亦有其 limitation 與 advantage，因此臨床上，會針對病人的適應症，選擇最合適的細胞遺傳學檢驗，如：karyotype 常用在非整倍性染色體評估 (21、18 三體或性染色體非整倍體)、非典型生殖器/不確定性別、青春期延遲/不適切的第二性發育、女性身材矮小或無月經、特殊的臨床特徵 (唇裂、心臟病)、染色體斷裂綜合症或不孕。而 array CGH/SNP 臨床上用在無法解釋的學習困難、智力障礙/認知障礙、發展遲緩、行為問題 (自閉症譜系障礙)、畸形/多種先天性異常、習慣性流產、產前超音波檢測到有異常的個案。

方法	Karyotyping	FISH	Array CGH/SNP
檢測大小	Resolution limited to around 5 Mb	100kb-1Mb	<ol style="list-style-type: none"> > 1 Mb (one million base pairs) at low resolution As small as 5-10 kb (10 thousand base pairs) at high resolution
首選 (適應症)	<ol style="list-style-type: none"> Common aneuploidy assessment, e.g. trisomies 21, 18 or a sex chromosome aneuploidy. Ambiguous genitalia/indeterminate gender. Delayed puberty/inappropriate secondary sexual development. Short stature or amenorrhea in females. Isolated clinical features, e.g. cleft lip, heart disease. Chromosome breakage syndromes. Infertility. 	FISH with a single probe is useful to confirm a suspected diagnosis of a well described syndrome , such as Williams' syndrome, for example	<ol style="list-style-type: none"> Unexplained learning difficulties Intellectual disabilities/cognitive impairment Developmental delay Behavioral problems including autism spectrum disorders. Dysmorphism/multiple congenital abnormalities suggestive of a chromosome abnormality. Miscarriages (SNP array) For prenatal cases with abnormalities detected during ultrasound

由上表可知，臨床適應症不同，在選擇分析方式的先後順序上也會不同。因此在遺傳疾病診斷上，有時候需要上述實驗方法彼此地相輔相成，無法用單一的方法結果，跟家屬解釋絕對沒問題或絕對有問題，往往要整體的評估、甚至了解懷疑疾病的基因功能及臨床表現，才有辦法再用遺傳學技術結果來解釋病人疾病的全貌。



1. Array comparative genomic hybridization:

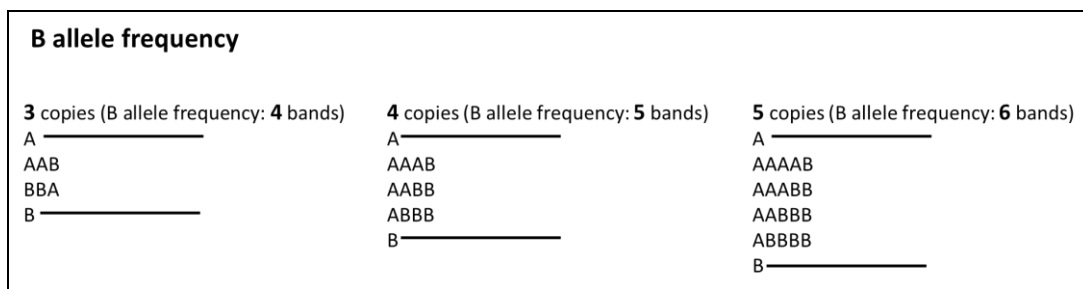
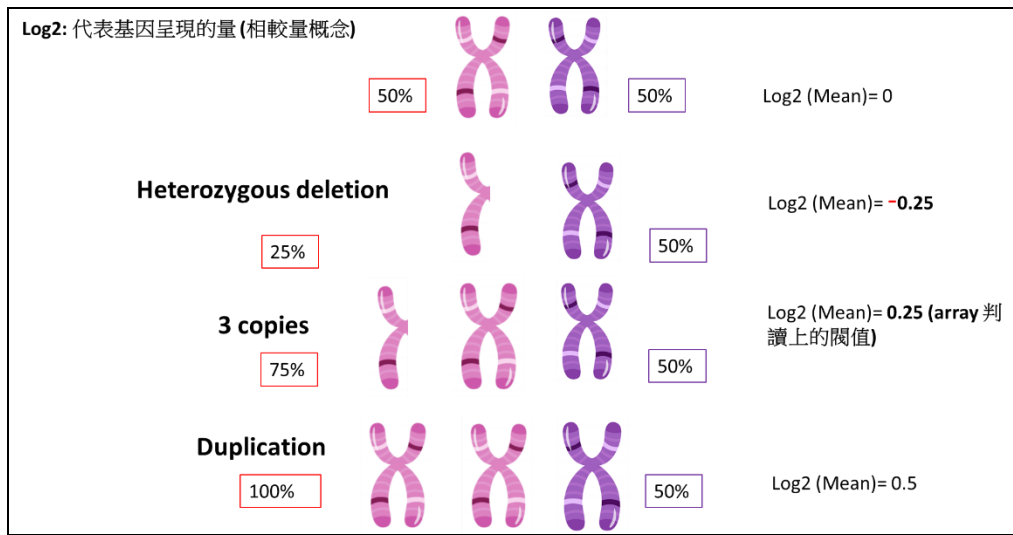
- Array CGH 將患者的基因組與 **reference genome** (normal control or standard)進行比較，並確定兩個基因組之間的差異，從而定位患者體內 genomic imbalance (copy number variations (CNVs))的區域。
- CNV 定義: a segment of DNA of 1000 bases or more which is present in a variable number of copies in comparison to standard DNA.

2. Single nucleotide polymorphism (SNP) array:

- 單核苷酸多態性 (SNP)，即 DNA 單個位點的變異，是基因組中最常見的變異類型。在人類基因組中已鑑定出大約 5000 萬個 SNP。它們中的大多數是非病理性的。
- SNP array 的基本原理和技術與陣列 CGH (array CGH)的基本原理和技術相似，但使用 SNP 可以收集 **genotyping information + standard intensity data**。因此，SNP 陣列相對於典型 CGH 陣列的主要優勢在於它可以確定 CNVs and LOH (loss of heterozygosity i.e.: loss of genetic material of one of the two parents)，並且它可以檢測像三倍體這樣的非整倍體 (佔 5% 染色體異常導致的流產原因)。
- LOH 又可稱為 ROH (Regions of homozygosity)
 - 造成 LOH 的原因有兩種：
 - ✓ 孩童的兩條染色體來自父母雙方，而遺傳自父母的基因型恰好是一樣的。
 - ✓ 孩童兩條染色體只來自父親或母親單一親源，即 UPD。

上圖是 Array 方法學上的原理，在最後 array 的分析上，自己將所學習到的 Array 判讀重點整理如下：

- 其原始檔是.gtc 格式。
- 在分析區域中要有 3 個探針於同一方向改變才認為有意義。
- 因為 repeat sequence 有時候會造成 amplify DNA 時出現偽陽性，此時需看一下下方 reference 是否為可接受的 variation (如可接受的 deletion or amplification area)、以及有無涵蓋可致病的基因在內。
- 可利用 Genome Brower 去找 deletion 區域中涵蓋的基因 (記得轉換基因版本，如果需要的話)。
- Log2: 代表基因呈現的量 (相較量概念)



- OUHS genetic lab 中 array 的 deletion 大於 5Mbp 才 report

科羅拉多遺傳學實驗室
Colorado Genetics Laboratory



奧克拉荷馬大學遺傳學實驗室
OU Genetics Laboratory



了解各項遺傳學技術限制，才會知道基因問題所在

了解各項遺傳學技術限制是非常重要的。舉個例子來說，傳統染色體核型分析法 (karyotyping) 主要是分析染色體數目(number)及結構(structure)是否異常，其解析度約在 5-10Mb 左右。然而，臨床上有許多小於 3 Mb 大小的染色體缺失，被歸類為微缺失症候群 (microdeletion syndrome)，亦可能導致原因不明的疾病，如中重度智障或先天性發育異常，然而因為致病的染色體異常片段太小，無法用傳統的 karyotyping 檢測出來，此時就需要靠 CMA 的方式，此種方法學的疾病區域探針解析度可達 10-30 Kb，檢測染色體上的微缺失與微擴增 (micro-deletion / micro-duplication)，對於一些發育遲緩、智能障礙疾病，在尋找基因異常問題，可提供某種程度上的診斷幫助。此外，就目前的基因技術，小到 5 Kb 的 single nucleotide polymorphism (SNP)其實都是可以檢驗出來，尤其是對於已經知道的 pathogenic copy number variants (CNV)或在某一個基因裡面；只是現行實作上，一般不會用這麼小的 window 去分析，

除非臨床上真的有此需求。

另一方面，仍有些不熟悉細胞遺傳學技術的醫療人員，會有迷思甚至瘋狂地認為 CMA 可以看出所有異常，卻不知若該患者若為基因平衡轉位所造成的疾患，此時就必須回到傳統的 karyotyping 或靠設計特別的 FISH 探針，才有辦法去得到潛在病因的答案。

基因檢體前置作業與實驗室公信度

可以做遺傳疾病分析的檢體，包括：羊水、臍帶血、骨髓、週邊血液、以及口腔細胞。在美國若病人接受 trio-WEB 檢驗，通常家長是採口腔細胞當成基因分析的樣本。但是不同檢體的細胞培養方式，以及分析處理前置作業皆不太一樣，因此基因實驗室一定要建立有系統、有信度的標準作業流程，才會讓後續分析結果更為準確、更加可靠。

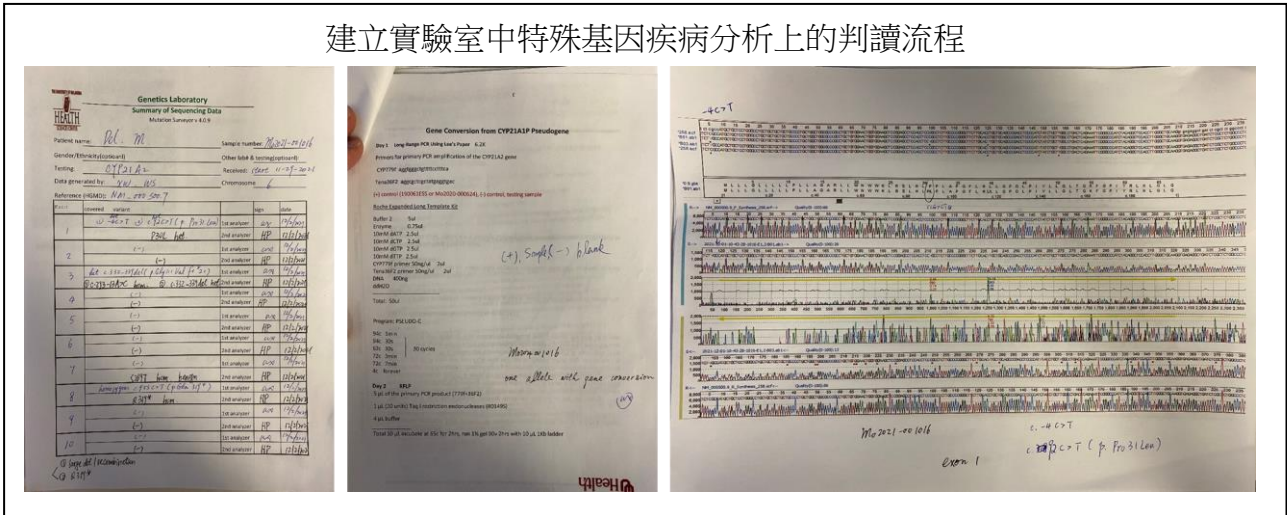
檢體的前置作業有一定的 SOAP 流程



在美國，若基因實驗室想發正式有效力的報告，是必需通過由美國病理學會（College of American Pathologists，簡稱 CAP）的審核，且每年查核一次。用白話的方式來說，CAP 考驗方式就是給基因實驗室未知基因異常/疾患的檢體，讓實驗室去分析測驗檢體中，其潛在的異常基因和疾病是什麼，最後接受測驗的基因實驗室做出的結果，必需與 CAP 的標準答案相同

才視為過關；若拿不到 CAP 認證，則該實驗室所發出來的報告，便無法向病患所屬的保險公司申請檢查費用。其實這樣的邏輯也很好理解，當實驗室做出來的結果，並沒有公信度、也缺乏準確性，即使收取的檢驗費用較便宜，但最終的報告仍無法提供臨床診斷上的輔助判斷。

建立實驗室中特殊基因疾病分析上的判讀流程



國際訪問學者身份參訪與進修

感謝蔡俊慧教授安排，自己可在每周二跟周四在她遺傳科門診參訪，學習各樣式的遺傳、代謝疾病個案，其餘時間則在實驗室中(OU Genetics Laboratory)學習 WEB 基因分析、判讀方法，因為可以分析到自己曾見過的病童，在臨床實戰與實驗室進修並行加乘下，收獲真的很大！除了上述的參訪，也跟隨蔡教授去了奧克拉荷馬貝瑟尼的兒童醫院(The Children's Center Rehabilitation Hospital)診視患有基因異常且需長期復健照顧的患童，該院是俄克拉荷馬州唯一的住院兒科康復醫院，該機構把可能在醫院外遇到的情境，專門設計模擬環境，來讓患童進行練習以增強康復治療。無論是在現實的家庭環境中練習日常生活活動、學習不同類型的交通工具，還是在商店和餐館日常生活，患童都可以在模擬環境中，訓練解決問題並培養獨立性。另外，在蔡教授的安排下，自己也參與了許多教學、醫療活動，如: Pediatric Hem/Onc Multidisciplinary Conference, Genetic Journal Club, Genetic Case Conference, Pediatric Grand

Round, Neurogenetics Clinic, Developmental-Behavioral Pediatrics Clinic，也參訪新生兒篩檢代謝實驗室，讓自己更多元、更全面性地了解整個美國醫療跟教學生態，收穫良多!

奧克拉荷馬貝瑟尼兒童醫院
模擬日常生活復健環境



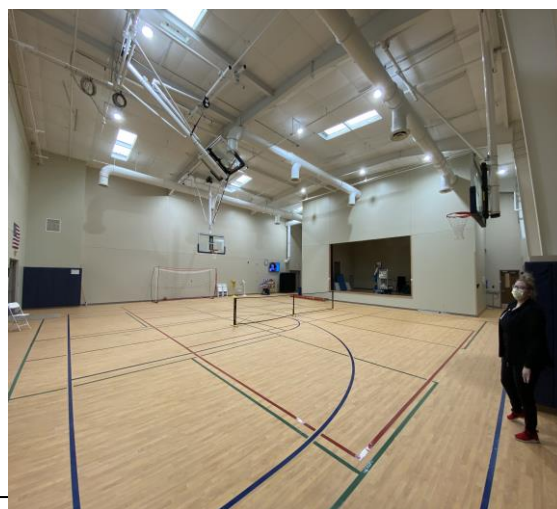
奧克拉荷馬貝瑟尼兒童醫院
模擬居家照顧環境



奧克拉荷馬貝瑟尼兒童醫院
模擬日常生活復健環境



奧克拉荷馬貝瑟尼兒童醫院
患童室內運動場



全外顯子定序(whole exome sequence, WES)分析

現今在做 WES 分析，的確可花大筆的錢，請廠商架設分析系統，讓分析者節省許多時間，但如此快速的分析方式，仍有它的限制，對於有些極具意義的異常基因，可能會在不夠周詳的 algorithm 當中默默被剔除，如：某些疾病可能好發在 deep intron 位置，若在使用廠商架設系統下做分析時，沒謹慎考量(在特殊情況下納入考慮)就容易被排除掉。另外，送檢者也要知道 laboratory quality, probe design strategy, WES platform,及 analysis method 等因素，也可能會影響到 WES 分析的最後結果。

於美國實驗室(OU Genetics Laboratory)學習時，感謝 Dr. Pang 的教導，讓自己從基礎基因分析概念開始學起，不依靠自動化軟體分析；例如：利用 Integrative Genomics Viewer 先判讀 WES 初步結果，其資料 quality 好不好、位點 coverage 好不好、deletion or insertion 是否真實在存。同時利用各種基因分析網頁，如：OMIM (了解 phenotype and genotype 關係)、ClinVar database (快速知道目前文獻上，該位點是否為致病性)、HGMD database (了解分析基因是以 missense, nonsense, small deletion or large deletion, or insertion 何種表現為主)等。對於 WES 報告呈現方式，也學習到完整的撰寫，必需考量到：致病基因的原本生理功能、造成突變後產生何種臨床疾病(與否與病人臨床症狀符合)、基因位點、遺傳模式、allele frequency，以及基因異常功能之預測，最後在報告上可以給予一些臨床上建議。

根據上述，自己再將所學習到 **Genetic analysis** (基因報告如何撰寫)，重點式的記錄如下：

- The mutation **location** (codon, exome/intron), **inherited from** paternal/ maternal side
- **Allele frequency** (database: different race or specific race; OU Genetics Laboratory 實驗室常用 **gnomAD**), **predictive function** if missense mutation without literature evidence

(a. 需描述位點是否是 conserved amino acid; b.使用 SHIFT 等至少三種預測軟體...how about protein function), then **interpretation** (Ex: likely pathogenic variant, VUS, benign...)

- 文獻中是否曾報導過這個種突變？基因功能如何？OMIM 中記錄的人類疾病、遺傳模式是什麼？
- 錯義突變需描述是否為保守氨基酸或非保守氨基酸。變異基因頻率是多少(可查 gnomAD 數據庫)？
- **Synonymous mutation** 一般用不用在報告中提及 (不考慮它是有意義)，除非它會影響很重要的 splicing site (若 mutation site 跟 splicing 離的很遠，就根本不用理它)
- 要特別小心有些基因位點是 **pathogenic variants**，但其 **allele frequency** 是蠻高，這時候若用 frequency (<0.01)做篩檢的條件，可能會不小心把它給剔除掉；另外，是否所有 pathogenic variant 一定都要報，有時也是一種藝術，因為有些 variant 其在 WES 判讀上是 pathogenic，但考慮 **penetration** 議題，其臨床上也有可能是非致病性 (也就是說，可能只是像個 carrier; Ex: HFE gene can cause hemochromatosis whose symptoms could varied from clinical HFE to biochemical HFE)
- **Nonsense mutation** 所造成的 loss protein function，臨床上不見得一定有意義，舉例來說：若某基因本身必須要 **gain of function** 才會致病，其病人測出來是 **loss of function**，此時就不見得有意義！所以記得看到 Nonsense mutation 要發 pathogenic variant 時，我們在發基因報告時，一定要再確定一下該基因原本的功能！
- 當 pathogen variant 的 allele frequency 很高時，一定要去描述 carrier frequency，去問

接證明它仍是相對罕見 (frequency 也可用 GeneReview 去查)

下圖為筆者將基因分析結果，根據上面要點所撰寫之基因報告:

THE UNIVERSITY OF OKLAHOMA		Genetics Laboratory		Danielle DeMarzo, MD, FACMG, Medical Director	
HEALTH SCIENCES CENTER		Department of Pediatrics		Shibo Li, MD, FACMG, Laboratory Director	
				Young Mi Kim, PhD, FACMG, Assistant Laboratory Director	
				Hui Pang, MD, FACMG, Assistant Laboratory Director	
Dr. Sowmya Krishnan OUCP Endocrinology		Patient Name:			
		Specimen #:			
		Date of Birth:	08/29/2020		
		Sex:	Female		
		Medical Record #:	3162508		
Date Specimen Received:	12/20/2021	Specimen Analyzed:	Peripheral Blood		
Test Start Date:	01/13/2022				
Report Date:	01/18/2022				
Amended Report					
Reason for Study: Alkaline phosphatase raised					
Exome Slice					
Results:					
Negative - No reportable variants were detected in the genes included in this assay.					
Interpretation:					
Next generation sequencing was performed for hypophosphatemic rickets. No reportable variants were identified in this individual.					
A negative test result reduces but does not eliminate the possibility that this individual's clinical features have a genetic cause, as it may be due to a variant in a genomic region not covered or a genetic defect such as del/dup not detected by this test.					
Genetic counseling is recommended. Deletion/duplication studies of disease candidate genes, including PHEX, should be considered. Please note, deletion/duplication analysis detects 22-43% pathogenic variants in the PHEX gene (Ruppe et al., GeneReviews 2017).					
The genes included in this assay are: ALPL, CLCN5, CTNS, CYP2R1, CYP27B1, DMP1, ENPP1, FAH, FGF23, KL, OCRL, PHEX, SLC34A1, SLC34A3, and VDR.					
Methods:					
Genomic DNA was isolated from the submitted specimen. Agilent SureSelect Clinical Research Exome kit was used to target the exonic regions and flanking splice junctions of the genome. These targeted regions were sequenced using the Illumina NextSeq550 sequencing system with 100bp or greater paired-end reads. The DNA sequence was aligned to the published human genome build UCSC hg19 reference sequence, and analyzed for sequence variants using a custom-developed analysis tool (OLC Biomedical Genomic Workbench and AlamutVisual). Only variants classified as pathogenic, likely pathogenic, or unknown significance (VUS) thought to be related to the reported phenotype were reported. Sequence alternations were reported according to the Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclature guidelines. Evaluation and categorization of variants was performed using the most recent published ACMG recommendations as a guideline.					
The values below represent metrics from this individual's exome sequencing:					
Mean depth of coverage: 152.7X					
Case#: Mo2021-001602		1122 NE 13th Street, Suite 1400, Oklahoma City, OK 73104		Page 1 of 2	
		Phone: 405-271-3589 Fax: 405-271-7117 After Hours: 405-496-9514			

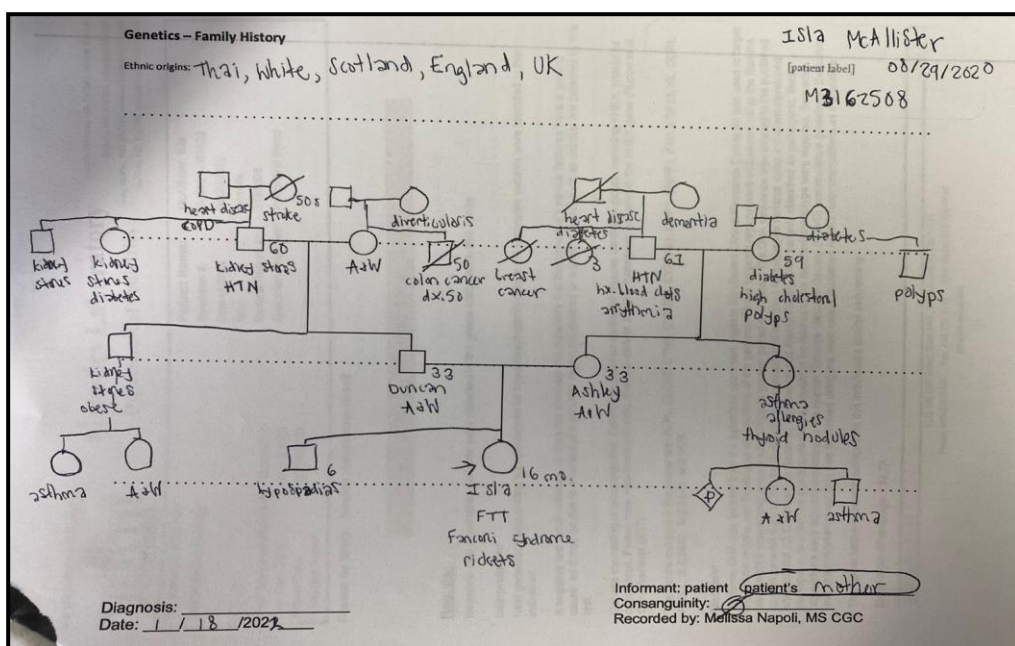
完整基因報告撰寫必需考量到:

- 致病基因的原本生理功能
- 造成突變後產生何種臨床疾病(與否與病人臨床症狀符合)
- 基因位點、遺傳模式
- Allele frequency
- 以及基因異常功能之預測
- 最後在報告上可以給予一些臨床上建議

然而，很重要的一點，WES 分析時需要依照準確表現型(phenotypes)提供分析者相關訊息，才

有辦法判斷(診斷)出致病基因。因此臨床醫師完整記載家族遺傳圖譜、詳細詢問患者身體各系統是否合併其他異常，在疾病的 phenotypes 詳記，其實扮演著非常重要的角色，如此才可以提供後端基因分析者在思考潛在病因上更精準的想法。

在俄克拉荷馬兒童醫院(Oklahoma Children's Hospital)的遺傳科， 家族圖譜至少畫 3 代，且家族成員之疾病皆完整記載，以利我們在基因分析判讀上獲得更多的資訊，幫助孩子基因疾患診斷。



離開實驗室前之留念照



實驗室中分析基因的工作環境



後記

俗話說天外飛來的橫禍，可能就是在形容自己回台前 2 週的遭遇吧?! 當天一如往常地走路前往實驗室，突然看到車子朝向自己衝過來，拼命大叫……車子還是撞了上來，下意識用手擋了車子…利用反彈力量讓自己往後飛了 2-3 公尺，靠著右膝跟右手肘著地減緩衝擊力，最後右手橈骨頭斷掉了。無言加無奈……只能慶幸自己腦袋倖存。這段時間體驗美國警察局報案、急診室醫療、門診追蹤，更深入了解美國醫療行政體系跟法律上面的種種概念，感謝蔡教授在車禍後醫療上的各項幫忙，更利用資源暫墊及處理後續可觀的醫療費用。實驗室同仁、老師(Dr. Pang)、老闆 (Prof. Li)、俄克拉荷馬州新認識的台灣朋友(彥君、Melinda、Fred 夫婦)生活上的協助，三總骨科部葉部長、聖豪、沅達深夜裡跨海 X 光判讀及專業上的諮詢，以及兒科部陳錫洲部長、三總王智弘院長、林石化校長、及軍醫局長官們的關心與協助，目前骨折穩定恢復中。

心得及建議

除了 CAP 以外，美國 molecular 實驗室亦具有 Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) license，而且實驗室人力上面，屬 American Board of Medical Genetics and Genomics(ABMGG) / American College of Medical Genetics and Genomics (ACMGG) 專家資格訓練，這一點與台灣有顯著上的不同。目前，台灣大部分的實驗室是讓醫生多「兼任」分析者，且技術檢驗員不見得接了完整的訓練及認證機制，更令人擔憂的是，有些基因分析公司，呈現的基因報告可能無專家驗證，這樣後續亦可能延伸臨床醫療爭議之議題！未來台灣如何建立完整的訓練及認證 molecular 實驗室，讓一個實驗室有穩定的測試、發具可信度的報告，相關流程及規範實在需要盡快與國際接軌！